Aus der Universitätsfrauenklinik Bern
Direktor: Prof. Dr. H. Guggisberg

Ueber die

POLYPEPTIDE IM SERUM

bei der normalen Schwangerschaft, im Wochenbett und bei Gestosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Arnold Stucki
von Konolfingen (Kt. Bern)

Bern - Buchdruckerei Steiger - 1943

Aus der Universitätsfrauenklinik Bern
Direktor: Prof. Dr. H. Guggisberg

Ueber die

POLYPEPTIDE IM SERUM

bei der normalen Schwangerschaft, im Wochenbett und bei Gestosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Arnold Stucki
von Konolfingen (Kt. Bern)

Bern - Buchdruckerei Steiger - 1943

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *Guggisberg* von der Medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 29. Oktober 1942.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. v. Muralt.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die weitgehenden Umwandlungen, die der gesamte Stoffwechsel im Verlaufe einer Schwangerschaft erfährt, haben auch das Interesse an den Veränderungen im Eiweisstoffwechsel in der Geburtshülfe wachgerufen. Nicht nur der Eiweisstoffwechsel in toto, sondern auch die einzelnen Fraktionen zeigen mehr oder weniger tiefgreifende Umstellungen. Wir können, wie es die Untersuchungen von *Hoffström* und andern zeigen, daraus entnehmen, dass der gravide Organismus sich bezüglich seines Stickstoffgleichgewichts ausserhalb der Verhältnisse des nichtschwangern Körpers stellt. Er zeigt deutliche Tendenz, Stickstoff zu sparen, d. h. die Eiweissbilanz im Sinne eines Plus zu verändern. Und dies in erheblich höherm Masse, als für den Aufbau von Frucht, Uterus, Mamma nötig wäre. Es spielen dabei wohl mehrere Komponenten eine Rolle: Einerseits eine Besserung der Resorptionsverhältnisse, anderseits eine Verminderung in der Eiweissoxydation, sowie eine Herabsetzung der Ausscheidung über Darm und Niere. Es wird dies *(Kehrer)* als eine gewisse Vorratsanlage angesehen, um dem sub partu et in puerperio vor sich gehenden Eiweissverlust (man denke an die Blutung post partum, an die lochiale Sekretion, an die Lactation) zu begegnen. Die Einsparung beginnt schon am Anfang der Gravidität, um von Monat zu Monat anzusteigen. Sie ist, neben den Umstellungen insbesondere im Wasser- und Mineralienhaushalt, mitverantwortlich für die Gewichtszunahme der Gravidae. *Knipping* ist der Ansicht, dass der Grund für diese Veränderung in einem Funktionswechsel der Hypophyse zu suchen sei.

Wenn wir die kolloidale Struktur der Eiweisskörper einer nähern Betrachtung unterziehen, so sehen wir in graviditate auch hier wesentlich andere Verhältnisse auftreten. Bekanntlich enthält das Blutplasma drei verschiedene Eiweissarten: Fibrinogen, Globuline, Albumine, wobei die Dispersion in derselben Reihenfolge an Feinheit zunimmt, das Fibrogen also die gröbst-disperse Form dar-

stellt. Wie nun eine ganze Reihe von Forschern (*Rusznyak, Barat, Kürthy* u. a.) festgestellt haben, geht in der Gravidität eine Verschiebung nach der gröber-dispersen Seite hin vor sich, d. h., es tritt insbesondere eine Vermehrung der Globuline gegenüber den Albuminen zutage. Diese Globuline spielen nun insbesondere als Schutzkolloide eine gewichtige Rolle. Bekanntlich werden durch Cholesterinkörper die Gefässwandungen verändert: Es tritt Arteriosklerose mit Blutdrucksteigerung auf. Da während der Schwangerschaft stets eine starke Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute sich nachweisen lässt, übernehmen nun diese Kolloide den Schutz der Gefässwände vor den erwähnten Noxen.

Einen Einblick in die tiefgreifenden Umstellungen im Eiweissstoffwechsel geben uns auch die Veränderungen in den Ausscheidungsverhältnissen. So sehen wir, dass die normalen Endprodukte im Urin zurückgehen, während höhere Spaltprodukte wie Harnsäure im Blute vermehrt auftreten, teils auch vermehrt ausgeschieden werden. Ganz besonders deutlich manifestieren sich die veränderten Ausscheidungsverhältnisse bei der Schwangerschaftsalbuminurie. Wenn wir auch diesen Zustand bereits zu den pathologischen Erscheinungen im tubulären Abschnitt zu zählen haben (verursacht durch gewisse toxische Produkte, wahrscheinlich aus dem Placentargebiet), so müssen wir uns doch stets vor Augen halten, dass zwischen Norm und Pathologie keine scharfe Grenze gezogen werden kann; dass vielmehr auch hier fliessende Uebergänge zu beobachten sind.

Dass die Leber als beim intermediären Eiweisstoffwechsel hauptbeteiligtes Organ auch in der normalen Gravidität ebenfalls gewisse funktionelle Veränderungen aufzuweisen hat, dürfte ohne weiteres einleuchten. Von einer eigentlichen Schwangerschaftsleber, wie sie französische Autoren und mit ihnen *Hofbauer* beschreiben, dürfen wir jedoch wohl nicht sprechen, da sichere Nachweise über histologische Veränderungen nicht vorliegen. So ist insbesondere der von vielen Autoren als «Physiologische Lipoidanreicherung» bezeichnete Zustand der Leber etwas sehr Umstrittenes. Es handelt sich wohl vielmehr um einen gewissen Labilitätszustand der Leber, als funktionelle Anpassung an die wesentlich gesteigerten Anforderungen. Einen gewissen Einblick hierein gibt uns der Maillard'sche Koeffizient, der das Verhältnis zwischen Harnstoff-N und Aminosäuren-N im Urin beleuchtet, und der sich mit fortschreitender Gravidität

immer mehr zugunsten der weniger desamidierten Stoffe verschiebt. Und die Desamidierung der auf dem Pfortaderwege zugeführten Aminosäuren und die Harnstoff-Synthese sind bekanntlich Hauptfunktionen der Leber. Schwere Störungen der Leber mit tiefgreifenden histologischen Veränderungen sehen wir dann beim eklamptischen Symptomenkomplex, also bei der pathologischen Schwangerschaft. Sie sind so bekannt, dass es ihrer Erwähnung nur der Vollständigkeit halber bedarf.

Die Polypeptide.

Was wissen wir über ihre physikalisch-chemischen Verhältnisse? Eigentlich sehr wenig Genaues. Sie gehören zu der Nicht-Harnstoff-N-Fraktion des Reststickstoffes. Ueber ihre chemische Beschaffenheit sind wir noch im Unklaren. Es sind Eiweiss-Spaltprodukte, die einerseits weder mit den subtilsten Eiweiss-Bestimmungsverfahren nachgewiesen werden können, noch anderseits zu den Aminosäuren gehören, da sie nicht auf dieselbe Untersuchungsart wie jene zu erfassen sind. Sie stellen also Zwischenstufen zwischen Aminosäuren und Peptonen dar. Ob sie biuret-positiv oder -negativ sind, ist von ihrer Molekulargrösse abhängig.

Die Polypeptide im Stoffwechsel.

Die Nicht-Harnstoff-N-Fraktion (und mit ihr also auch die Polypeptide) ist als Indikator veränderten endogenen Eiweisszerfalls anzusehen, es sei denn, dass eine verminderte Nierenfunktion deren Ausscheidung herabsetze und so zu einer gewissen Retention führe. Dass die Polypeptide auch von den Geweben gebildet werden können, diese Möglichkeit geben auch diejenigen Autoren zu, welche deren Herkunft insbesondere aus der Nahrung zurückführen. Mit diesen aus den Geweben herrührenden höhern Eiweiss-Abbauprodukten soll dasselbe geschehen, wie mit den von der Darmwand aufgenommenen: Sie würden teils renal ausgeschieden, teils in der Leber in Harnstoff umgebaut, und zu einem weitern Teile an Muskelgewebe gekoppelt, um beim Wiederaufbau Verwendung zu finden. Die französischen Verfasser sind der Ansicht, dass dieses alles im Sinne einer Entgiftung zu verstehen sei. Denn sie glauben, dass die im Blute kreisenden Polypeptide eine gewisse toxische Wirkung auf den Organismus aufweisen.

Die Ansicht, dass die Polypeptide von Leber und Muskeln zum Neuaufbau verwendet würden, lehnt *Larizza* ab. Er betrachtet sie als die Endsubstanzen des endogenen Eiweisstoffwechsels, deren Schicksal es sei, durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Denn der Organismus sei nur imstande, viel einfachere Stoffe, als die Polypeptide es sind, zum Aufbau körpereigenen Eiweisses zu benützen. Ebenso sei die Zelle nicht befähigt, so grobe Komplexe wie Polypeptide abzubauen. Diese Möglichkeit sei einzig und allein dem Darmsaft mit seinen verschiedenen Enzymen gegeben. Er ist ebenfalls gegen die Auffassung eingestellt, wonach höhermolekulare Eiweisstoffe die Darmwand passieren könnten. Er sieht die Schleimhaut als eine dafür unübersteigbare Wand an. Betreffend die Toxizität der Polypeptide ist er überzeugt, dass sie keine Giftwirkung auf den Organismus ausüben. Denn es sind körpereigene Produkte, die auch beim normalen Umbau nachzuweisen sind und als solche nicht mit den bei krankhaften Zuständen euenteral oder gar artifiziell parenteral in den Organismus gelangenden Eiweisstoffen zu vergleichen. Aus den von *Gukelberger* an der Medizinischen Klinik in Bern erworbenen Resultaten können wir jedoch folgendes entnehmen: Die alimentär bedingte Erhöhung des Polypeptidspiegels im Blute nach Eiweissbelastung erachtet er als eine sichere Tatsache. Es handelt sich, entgegen der eben erwähnten Ansicht *Larizza's,* dabei um eine einfache Passage von polypeptidähnlichen Körpern durch die Darmwand, wie heute immunbiologisch vermittelst Hühnereiweiss festgestellt ist. Bei Erkrankungen mit erhöhtem endogenem Eiweisszerfall fand er in Uebereinstimmung mit allen Verfassern vermehrte Polypeptid-N-Werte.

Bisherige Resultate in der Polypeptidforschung.

Bevor wir uns den bisherigen Resultaten der Polypeptid-N-Forschung zuwenden, wollen wir uns kurz mit den Rest-N-Verhältnissen des Normalblutes befassen. Sie sind es ja hauptsächlich, die uns einen Einblick gestatten in die ungeheuer dynamischen Vorgänge des intermediären Eiweisstoffwechsels.

Der Rest-N des Normalserums setzt sich zusammen einerseits aus dem Harnstoff-N, dessen mengenmässiges Vorhandensein hauptsächlich von der Funktionstüchtigkeit der Niere abhängig ist, und ca. 50—60 % des Gesamt-Rest-N beträgt. Anderseits aus der Nicht-Harnstoffraktion, Indikator für die Höhe der endogenen Ei-

weissverfallsprozesse, mengenmässig sich auf ca. 40 % des Gesamt-Rest-N belaufend. Einzelbestandteile dieser Fraktion sind:

Aminosäuren-N	(ca.	20 %	des	Gesamt-Rest-N)		
Harnsäure-N	«	5 %	«	«	«	«
Gesamtkreatinin-N	«	5 %	«	«	«	«
Polypeptid-N	«	7 %	«	«	«	«

Es sind dies die Angaben, wie sie uns Larizza mitteilt. Die restlichen 6—10 % des Gesamt-Rest-N sind zum einen Teil als von Stoffen wie Indikan, Ammoniak, Guanidin, Hippursäure, Colamin und Oxyproteinsäuren (letztere von *Volhard* und *Becher* bestritten und als Kunstprodukte gewertet) herrührend anzusehen. Zum andern Teil werden sie von den einen als noch unbekannte und unbestimmbare N-haltige Stoffe *(Larizza)*, von andern *(Folin* und *Svedberg)* als bedeutungslos und im Rahmen der Fehlerquellen der einzelnen Untersuchungsmethoden liegend betrachtet.

Es folgen die Verhältnisse bei den Erythrocyten des Normalblutes: Hier stellen sich die Verhältnisse wesentlich ungeklärter. Wir gehen nur ganz kurz darauf ein, da wir uns später nur mit der Polypeptidfrage im Serum beschäftigen werden.

Dass über die Verteilung der verschiedenen N-Fraktionen in den Erythrocyten noch so grosse Unklarheit herrscht, ist verschiedenen Faktoren zuzuschreiben. In erster Linie liegt es an den ausserordentlichen technischen Schwierigkeiten, die sich bei der Untersuchung der einzelnen Erythrocyten-Bestandteile darbieten, besonders was diejenigen Stoffe anbetrifft, die man sowohl im Plasma als auch in den roten Blutkörperchen antrifft. In zweiter, aber wohl ebenso schwerwiegender Linie in der Verschiedenheit der einzelnen Bestimmungsmethoden und in deren grossen Fehlerquellen.

Was heute feststeht, ist, dass die Erythrocyten ständig mehr Rest-N enthalten, als das betreffende Serum *(Cristol, Puech, Monnier, Larizza, Russo* u. a.). Ueber die Beteiligung der einzelnen Fraktionen am Gesamt-Rest-N der Erythrocyten bestehen der Meinungen fast ebenso viele, wie Autoren darüber berichten. *Larizza* nimmt an, dass der Anteil an Nicht-Harnstoff-N die Harnstoff-N-Fraktion stark übersteigt und dass der nichtbestimmbare Teil des Rest-N bei den roten Blutkörperchen viel höher liegt als im Serum, und zwar geben *Larizza* und mit ihm andere Autoren Zahlen bis zu 70 % unbestimmbaren Rest-N-Anteils an.

Früher wurde die Eiweissfällung durch Kochen in saurer Lösung oder vermittelst Schwermetallsalzen vorgenommen. Beide Verfahren sind ungeeignet, da beim Kochen in saurer Lösung Aminostoffe vom Eiweiss abgespalten werden können und so ein zu hohes Resultat an Polypeptid-N entstehen kann. Bei der Verwendung von Schwermetallsalzen können mit dem Eiweiss Stoffe, die zum Rest-N gehören, ausgefällt, bezw. adsorbiert werden und so umgekehrt ein Zuwenig vortäuschen.

Schweriner versuchte 1920 den Polypeptid-N durch Hydrolyse festzulegen. Das Ergebnis war negativ, d. h., er fand meist keinen Polypeptid-N im enteiweissten Blute. Andere Forscher suchten die Enteiweissung mit 2,5 %iger Trichloressigsäure durchzuführen. Es muss aber als sehr fraglich hingestellt werden, ob mit 2,5 %igem Acidum trichloraceticum wirklich alle Eiweisstoffe erfasst werden.

Hiller und *van Slyke* führten 1922 ihre Forschungen nach dem Verfahren der Säurehydrolysierung des Trichloressigsäurefiltrates, auf das wir später noch eingehen werden, durch und erhielten Werte von 2—3 mg% Polypeptid-N.

Blau und dann *Hülse* und *Strauss* (die beiden Letzten nach der Methode Schweriner, aber nach Eiweissfällung mit 20 % Acid. trichloracetic.) wären nach ihren Ergebnissen der Ansicht, dass die Polypeptide im Normalserum überhaupt nicht in einer erwähnenswerten Menge vorkommen. Zum selben Ergebnis kamen sie mit dem Gesamtblutfiltrat. Sie bestritten allerdings nicht mit Sicherheit die Anwesenheit peptidartiger Substanzen im Rest-N.

Swanson dagegen, der das Wolframsäurefiltrat mit Baryt hydrolysiert und die Differenz des anwesenden Amino-N vor und nach der Hydrolyse betrachtet, ist der Ansicht, dass der Polypeptid-N den grössten Teil des bis anhin unbestimmten Stickstoffs ausmacht. *Schlossmann* untersuchte den Aminosäuren-N des Gesamtblutfiltrates nach dem kolorimetrischen Verfahren von *Folin*. Er erhielt Werte von 2,3—3,4 mg% Polypeptid-N.

Cristol und *Puech* u. a. nun wandten die schon von *Hahn* erwähnte Methode an, die von uns später aufs Einlässlichste beschrieben werden wird. Sie haben Werte von 3—4 mg% im normalen Serum gefunden. Sie geben allerdings an, dass die Werte in ansehnlich weiten Grenzen schwanken können.

Martens hat den Polypeptid-N aus der Differenz zwischen präformiertem Amino-N und dem im Trichloressigsäurefiltrat vorhan-

denen berechnet. Er fand Mittelwerte von 3,5 mg% im Normalserum. Er gibt auch an, im Gesamtblut höhere Werte als im Serum gefunden zu haben und zwar durchschnittlich 7,54 mg%.

Becher und *Herrmann* erhielten im Durchschnitt 2,3 mg% Polypeptid-N. Einen Unterschied zwischen Gesamtblut- und Serumwerten konnten sie nicht als konstant herausfinden. Bei ihren Untersuchungen ist in Betracht zu ziehen, dass sie zum Teil an Fällen von chronischer Nephritis und anderen Nephropathien vorgenommen wurden. Sie können also nicht als reine Normalwerte angesehen werden.

Fiessinger, Herbain, Lançon und dann auch *Claude, Masquin, Dublineau* und *Bonnard,* die alle mit der Methode von Cristol und Puech arbeiteten, fanden Normalblutwerte bis zu 6 mg% Polypeptid-N.

Sannicandro gibt als Norm bei Nichtgraviden bis zu 4,9 mg% an, *Manzini* 3,2 mg% im Serum, 5,05 mg% im Gesamtblute.

Taubes, der mit dem Säurehydrolysierverfahren arbeitete, berichtet, bei nüchternen Normalen keine Polypeptide im Blute feststellen zu können (1934), während Steigerungen über 10 mg% bei doppelseitiger Niereninsuffizienz auftraten.

Marino und *Benedetti* (1935/36) berichteten über Normalwerte von 1,6—2,5 mg% Polypeptid-N im Serum.

Larizza macht uns folgende Angaben: Nach seinen Ergebnissen liegen die Werte für den Polypeptid-N im Normalserum zwischen 1—3 mg%, mit Mittelwerten von 2,21 mg%. Im Gesamtblutfiltrat liegen seine mittleren Werte bei 4,2 mg%, gehen bis zu 6 mg%. Schon verschiedene Forscher haben darauf hingewiesen, dass der Polypeptid-N aus dem Gesamtblut höhere Werte ergibt, denn aus dem Serum allein. *Cristol, Manzini* u. a. haben diesbezüglich eine ganze Reihe von Untersuchungen durchgeführt, und sie sind zum selben Resultat gekommen. Wir müssen daraus den Schluss ziehen, dass der Polypeptid-Gehalt der roten Blutkörperchen beträchtlich höher liegt als der des Serums. Mittlere Werte treffen wir dann logischerweise bei Untersuchungen am Gesamtblut. *Larizza* hat für die Erythrocyten Schwankungen zwischen 4,66—10,21 mg% gefunden, durchschnittlich 7 mg%. Nach seiner Untersuchung enthielten also die Erythrocyten fast doppelt soviel Polypeptide als das Serum. Jedenfalls stellt er selbst mit *Abderhalden* und *Kürten* fest, dass die Roten beim Schütteln polypeptidartige Stoffe an sich reis-

sen können. Auch *Cristol* erwähnt, in den Erythrocyten einen beträchtlich höhern Gehalt an Polypeptid-N gefunden zu haben als im Serum.

Betreffend den Polypeptid-N in den Erythrocyten darf als Tatsache angenommen werden, dass er wesentlich höher liegt als im Serum. Es werden darüber Werte von 13% des Gesamt-Rest-N-Gehaltes der Erythrocyten berichtet, während er im Serum nur ca. 7 % des Serum-Rest-N beträgt.

Mantanari und *Nicoletti* (Venezia) haben die Beziehungen des Polypeptidspiegels zum Menstruationszyklus untersucht, und sie haben gefunden, dass die Menses keinen Einfluss darauf ausübten. Sie haben ihre Untersuchungen nach der Methode von *Goiffon* und *Spaey* durchgeführt.

Pathologische Physiologie.

Unter pathologischen Erscheinungen treffen wir folgende Verhältnisse an:

Bei den hyperazotaemischen Nierenerkrankungen ist die Steigerung des Rest-N im Blute insbesondere dem Harnstoff-N zuzuschreiben, der von der Niere nicht mehr ausgeschieden wird. Dabei steigt aber auch der Nicht-Harnstoff-N als Zeichen der allgemein gestörten Ausscheidungstätigkeit. Die Niere kann selbst in normalem Zustande nur langsam und stufenweise Polypeptide ausscheiden, viel schwieriger ist es für sie, wenn sie insuffizient ist, und zwar besonders bei der Uraemie. So sind denn die Polypeptide bei der Uraemie, als Zeichen einfacher Retention, ebenfalls gesteigert.

Eine relative Steigerung des Nicht-Harnstoff-N gegenüber dem Harnstoff-N finden wir erst in den schwersten Stadien der Uraemie, die mit toxischem Zellzerfall einhergeht, da wiederum als Indikator autolytischer Vorgänge. Hier sind natürlich die Polypeptide auch relativ in höherem Masse mitbeteiligt.

Dabei nimmt der Polypeptidgehalt im Serum und in den Erythrocyten ziemlich gleichmässig zu. Eine Verschiebung des Polypeptidquotienten Serum/Erythrocyten tritt also nicht wesentlich zutage. Wenn sie vorhanden ist, so immer zugunsten des Serums, d. h., die Anhäufung der Polypeptide ist im Serum etwas stärker ausgesprochen als in den roten Blutkörperchen.

Auf die grosse Aufgabe, die die Leber im intermediären Stoffwechsel zu bewältigen hat, haben wir schon eingangs hingewiesen.

Sie übt bekanntlich in hohem Masse Einfluss auf den Kohlehydrat-, auf den Fett- wie auf den Eiweisstoffwechsel aus, so wie sie auch bei der Regulierung des Wasser- und Mineralienhaushalts mitspielt. Besonders der intermediäre Eiweisstoffwechsel ist es, der uns hier interessiert, an dem sie sehr wesentlich mitbeteiligt ist. Dass dieser Teil des Gesamtstoffwechsels beim Darniederliegen der Leberfunktionen besonders stark in Mitleidenschaft gezogen wird, darin stimmen alle Autoren überein.

Wie steht es nun mit den Beziehungen zwischen der Leberfunktion und den Polypeptiden?

Die meisten Erfahrungen hierüber stützen sich auf experimentelle Versuche, besonders am Hund. Französische Verfasser haben darauf hingewiesen, dass während der Verdauungsperiode nach eiweissreicher Mahlzeit eine starke Steigerung der Polypeptide im Pfortaderblut, nicht aber im extrahepatischen Kreislauf nachgewiesen werden kann.

Cristol und *Puech* teilen ihre Ergebnisse ebenfalls in diesem Sinne mit. So würde also eine Verdauungs-Hyperpolypeptidaemie im Pfortaderkreislauf auftreten, nicht aber im übrigen Zirkulationssystem. Dies würde uns notgedrungen darauf führen, dass die Leber die Fähigkeit besitzt, Polypeptide aufzunehmen.

Fiessinger, Herbain, Lançon haben beim Hunde die Hepatektomie vorgenommen. Danach haben sie eine ansehnliche Vermehrung der Polypeptide im Blute festgestellt. Sie haben eine solche Erhöhung aber auch beim normalen Hunde nach Verfütterung von Pepton oder Fleischpulver beobachtet. Sie schliessen daraus, dass die Leber wohl die Aufgabe hat, höhermolekulare Polypeptide aus dem Blute abzufangen, dass sie aber diese Arbeit nur langsam und stufenweise vollbringen kann. So, dass diese Reinigungsarbeit erst nach mehreren Passagen erledigt wird. Dabei sind sie der Ansicht (besonders *Fiessinger*), dass die Leber die Polypeptide in Harnstoff umwandelt. *Fiessinger* meint weiter, die Polypeptide würden nicht nur im Verdauungskanal aufgenommen, sondern auch, und zwar sowohl beim Normalen wie unter krankhaften Bedingungen, vom übrigen Gewebe gebildet. Er folgert weiter, dass eine Hyperpolypeptidaemie sich herausstelle, wenn eine Hepatopathie vorhanden sei, wenn ein starkes Angebot an eiweissreicher Nahrung bestehe, oder wenn eine Nephropathie mit Störung der Ausscheidungsfähigkeit vorliege. Auch *Duval, Roux* und *Goiffon* äussern sich dahin,

dass die Leber befähigt sei, die Polypeptide abzufangen und mit ihnen eine Umwandlung zu vollziehen, dass diese Arbeit aber nur langsam und refracta dosi geleistet werden könne. Ebenso sei die Niere nur langsam imstande, die Polypeptide auszuscheiden. *Martens* hat bei seinen Versuchstieren eine Eck'sche Fistel angelegt. Nach Verabreichung von Pepton hat er eine starke Zunahme der Polypeptide im Blute (Carotis) festgestellt und dadurch die Aufnahmemöglichkeit der polypeptidartigen Eiweisskörper durch den Darm beim Hund nachgewiesen. Weiter hat er gezeigt, dass sowohl beim normalen Hund wie auch beim Menschen ca. 1 Stunde nach Peptonzufuhr eine Erhöhung des Polypeptidspiegels im Blute nachzuweisen ist. Dies in Uebereinstimmung mit den vorgängig erwähnten Verfassern. Gegensätzlich zu deren Auffassung ist seine Ansicht, dass diese Erhöhung auf synthetische Vorgänge in der Leber zurückzuführen sei. Bei geschädigter Leber hat er beim Hunde beobachtet, dass der Polypeptidspiegel im Blute ca. 30 Minuten nach Peptonverfütterung um ein Beträchtliches ansteigt, nach weitern 30 Minuten wiederum zurückgeht, um dann wieder anzuschwellen. Daraus folgert er, dass bei Hepatopathien zwar die Retentionsfähigkeit der Leber für Polypeptide in Mitleidenschaft gezogen sei, dass aber die Synthese mehr oder weniger erhalten bleibe.

Manzini hat nachgewiesen, dass nach Einspritzung von Pepton in die Milzvene des Hundes ohne Chloroformnarkose zwar keine, mit Chloroformnarkose hingegen eine beträchtliche Steigerung des Polypeptidspiegels im Blute in Erscheinung tritt.

Nach all diesen Ergebnissen am Tier müsste angenommen werden, dass die Leber am Polypeptidstoffwechsel in wesentlichem Masse teilhat. Sie würde gleichsam die Rolle eines Schlagbaumes spielen, der das Uebertreten von höhern Eiweissabbausubstanzen, welche aus dem Darm in den Pfortaderkreislauf gelangen, in den Körperkreislauf verhindert. Wäre diese These richtig, müssten wir bei den Hepatopathien, je nach Schwere der klinischen Erscheinungen, eine Veränderung des Polypeptidgehaltes des Blutes vorfinden können. Wie es sich damit verhält, zeigen folgende Forschungen:

Die meisten Autoren (*Jaksch* und *Ascoli, Obermeyer* und *Popper, Larizza* u. a. m.) fanden bei verschiedenen Lebererkrankungen Rest-N-Zahlen, die sich von der obern Grenze der physiologischen Werte bis zu geringer Steigerung bewegen. Einzig bei akuter gelber Leberatrophie sahen *Feigl* und *Luce* Erhöhungen bis 180, *Bang* bei

der Phosphorvergiftung bis 90 mg%. Trotz dem im allgemeinen unwesentlich veränderten Gesamt-Rest-N-Gehalt des Serums (sowie auch der Erythrocyten) treten in den Verhältnissen der einzelnen Rest-N-Fraktionen zueinander beträchtliche Verschiebungen auf. Das im Sinne einer Verminderung der Harnstoff-N-Fraktion. Dies erscheint umso verständlicher, als ja die Harnstoff-Synthese bekanntlich die Aufgabe der Leber ist. Die Frage, ob sich die Harnstoffbildung auch in andern Gewebszellen vollzieht, wie es *Folin* und *Denis* behaupten, darf noch nicht als abgeklärt angesehen werden. Der Harnstoff-N-Verminderung steht eine Vermehrung der Nicht-Harnstoff-N-Fraktion gegenüber. Die Beteiligung der Polypeptide hieran ist nicht von Bedeutung. Nur bei schweren Lebercarcinosen sehen wir eine deutliche Steigerung, hier abermals als allgemeines Zeichen autolytischen Zellverfalls.

Larizza hat an einer Reihe von Fällen mit starken zellautolytischen Vorgängen, wobei aber eine renale oder hepatische Insuffizienz sicher ausgeschlossen war, eine Untersuchungsreihe angestellt. So hat er bei Pneumonikern eine deutliche Steigerung der Blutpolypeptide herausgefunden, ohne dass der Gesamt-Rest-N über die Grenzen des Physiologischen hinausgestiegen wäre. Eine Erhöhung des Polypeptidspiegels im Blut bei Leukämien besonders während der Röntgen-Bestrahlung führt er auf gesteigerten Leukocytenzerfall zurück. Auch bei schweren Carcinomfällen trifft man auf eine Vermehrung des Polypeptid-N.

Mit *Larizza* und *Benedetti* stimmt *Gukelberger* in der Ansicht überein, dass die Polypeptidvermehrung bei schweren Leberkrankheiten nur auf den Zerfall in der Leber selbst zurückzuführen sei, und nicht auf eine den Polypeptidstoffwechsel belangende Funktionsstörung der Leber. Betreffend die Nierenerkrankungen hat er an mehreren Fällen nachgewiesen, dass eine Polypeptidvermehrung auch ohne Harnstoffretention vorhanden sein kann, und zwar dies bei den primär-glomerulären Affektionen. In diesen Fällen ging die Höhe des Polypeptidspiegels im Blute mit den klinischen Erscheinungen (uraemische Symptome, Hypertonie) parallel. Er äussert also hier eine gegensätzliche Ansicht zu der von *Larizza* und *Fiessinger* vertretenen, dass die Polypeptidvermehrung nur die Folge einfacher Retention sei.

Battiloro (Neapel) teilt seine Resultate an Tieren mit. Er hat verschiedene Narkosearten zur Anwendung gebracht und dann den

Polypeptidspiegel im Blute bestimmt. Dabei sah er, dass dieser bei der Aether-Inhalationsnarkose um 32 %, bei der Chloroformnarkose um 45 %, bei der Avertinnarkose um 28 %, bei der rektalen Aethernarkose um 88 % stieg. Er erachtet diese Resultate als Zeichen der mehr oder weniger starken Beteiligung der Leber und der Nieren.

Bisherige Ergebnisse der Polypeptidforschung in der Schwangerschaft, im Wochenbett und bei Gestosen.

Wir haben uns mit dem Problem der Polypeptide in graviditate, sub partu et in puerperio mit besonderer Berücksichtigung der Toxikosen eingehender beschäftigt, um zu prüfen, ob sie uns bezüglich Diagnose und Prognostik einen Schritt näher an die bio-pathologisch noch recht unklaren Erkenntnisse bringen könnten. Ob wir in ihnen Körper fänden, die für bestimmte Erscheinungen bei Toxikosen (Somnolenz, Hypertonie) verantwortlich gemacht werden könnten. Denn da wir bei dieser Krankheitsgruppe in den weitaus meisten Fällen normale Gesamt-Rest-N-Verhältnisse antreffen, können wir aus diesen keine Schlüsse ziehen. So ist man denn dazu übergegangen, die einzelnen Fraktionen und ihre Beziehungen untereinander zu erforschen. Die Ergebnisse betreffend die Harnstoff-Fraktion haben uns dabei nicht weiter gebracht, denn trotz schwersten comatösen Erscheinungen treffen wir meist auf keine wesentlichen Veränderungen des Harnstoff-N-Spiegels. Deshalb haben wir uns auf Untersuchungen über die Nicht-Harnstoff-Fraktion verlegt, und hier besonders auf die Polypeptide. Denn sie sind es ja, wie die bisherigen Resultate zeigen, die bei schweren endogenen Stoffwechselstörungen eine nicht unwesentliche Rolle spielen. Und dass die normale Gravidität sowohl wie auch die Toxikose eingreifende Veränderungen im Eiweisstoffwechsel mit sich bringen, darf als erwiesen betrachtet werden. *Neuweiler* hat gefunden, dass im Blute sowohl die Gesamt-Eiweissmenge wie auch die Albumine und Globuline in der Schwangerschaft abnehmen. Bei Toxikosen waren die Gesamt-Eiweissmenge sowie die Albumine in erhöhtem Masse vermindert, während die Globuline nur eine geringe Abnahme zeigten. Er hat weiter gezeigt (in Uebereinstimmung mit früheren Forschungen), dass eine Verschiebung der Eiweisskörper nach den Globulinen hin auch am Ende der normalen Gravidität auftritt.

Bisherige Resultate. Die Polypeptidverhältnisse im Verlaufe der normalen Gravidität, unter der Geburt, im Wochenbett und bei Gestosen sind relativ noch wenig bearbeitet worden.

G. Legrand berichtet über seine Ergebnisse. Er hat die Zweistickstoffbestimmung im Phosphorwolfram- und Trichloressigsäurefiltrat ersetzt durch eine doppelkolorimetrische Bestimmung nach *Goiffon* und *Spaey*. Seine Resultate sind folgende: Bei normalen nichtgraviden Frauen fand er im Mittel 2,4 mg% Polypeptid-N im Serum. In den ersten 5 Monaten der Gravidität senkte sich der Spiegel auf durchschnittlich 1,58 mg%. Während der Geburt beobachtete er einen raschen Anstieg zur Norm und darüber hinaus. In der Nachgeburtsperiode hat er Kontrollen bis zum 12. Tag post partum durchgeführt und erhielt nachstehende Werte: Bis zum 6. Tag post partum zeigte sich eine Erhöhung des Polypeptidspiegels im Serum bis auf 4 mg% und mehr. Diese Zahlen bleiben sich bis ungefähr zum 9. Tag gleich, um dann wieder langsam abzusinken. *Legrand* ist der Erscheinung, dass die Polypeptide sich vom 5. Monat an senken, nachgegangen und hat gefunden, dass von derselben Zeit an die Aminosäuren einfacheren Baues im Blute ansteigen, im Puerperium aber, ebenfalls umgekehrt zu den Polypeptiden, rasch zur Norm zurückkehren. Er sieht die Gründe zu diesem auffallenden Verhalten in der Aenderung der Eiweissumbauverhältnisse bei der Mutter, woraus die Frucht ihren Vorteil ziehe. In der raschen Rückkehr der Aminosäuren zur Norm im Puerperium sieht er die Fähigkeit zur raschen Wiederangleichung an normale Verhältnisse. Er ist also der Ansicht, dass es sich einerseits hierbei um tiefergreifende Umstellungen im intermediären Eiweisstoffwechsel handelt, während er anderseits den starken Anstieg der Polypeptide im Puerperium rein als von der Involution der Gebärmutter herkommend erachtet. Zu erwähnen ist, dass Legrand die von ihm angewandte Methode als «moins rigoureuse que la méthode originale (Zweistickstoffbestimmung nach Cristol und Puech), mais d'une application plus facile» bezeichnet.

Rivière und *Legrosdidier* (Bordeaux) haben ihre Untersuchungen auf die Nachgeburtszeit beschränkt. Sie finden ebenfalls einen starken Anstieg der Polypeptide im Puerperium. Sie führen ihn zurück auf die Rückbildungsvorgänge an der Gebärmutter. Für den Einfluss auf Eklampsie im Wochenbett messen sie ihm keine Bedeutung zu.

Mastrolia (Bologna) erhält eine Erhöhung des Polypeptidspiegels unter der Geburt und im Wochenbett, während er in graviditate ein uneinheitliches Verhalten vorfindet. *Estienney, Jean* et *Jalibert* teilen über ihre Forschungen mit, dass sie ebenfalls eine Hyperpolypeptidaemie während der Schwangerschaft festgestellt haben, ohne dass die Dauer der Gravidität einen Einfluss auf die Höhe des Polypeptidspiegels ausübe. Sie haben ebenfalls nach der Methode von Cristol und Puech gearbeitet und geben ebenfalls ihrer Ueberzeugung Ausdruck, dass die Modifikation von Goiffon und Spaey zu wesentlich weniger zuverlässigen Resultaten führe. Sie haben ihre Untersuchungen allerdings nur an 11 Graviden ausführen können.

Sannicandro teilt mit, dass gegen das Ende der Gravidität eine Zunahme der Polypeptide im Blute festzustellen sei, hervorgehend aus den im Bereiche der Placenta stattfindenden autolytischen Vorgängen.

Rosselli fand eine Zunahme des Polypeptidspiegels bei abgestorbener Gravidität und bei inkompletem Abort, wenige Tage nach Entleerung des Uterus aber eine Rückkehr zur Norm. *Cetroni* (Ferrara), der ebenfalls nach der Methode von Cristol und Puech arbeitete, fand bei normalen Nichtgraviden im Durchschnitt 2,88 mg% Polypeptid-N. Bei Graviden konstatierte er eine stetige Steigerung bis an das Ende der Schwangerschaft. Er erhielt folgende Werte:

IV.—VI. Monat	3,66 mg%
VII.—VIII. Monat	4,17 mg%
IX.—X. Monat	4,85 mg%.

Er sieht den Grund dazu einerseits in einer vermehrten alimentären Aufnahme, anderseits in gewissen Prozessen im Bereiche der Placenta. Im Foetalblut fand er ebenfalls einen über der Norm stehenden Polypeptidspiegel.

Die Untersuchungsmethoden.

Es haben sich im wesentlichen zwei als brauchbar herausgestellt:

1. Die Eiweisstoffe werden mit Acidum trichloraceticum gefällt. Das Filtrat wird einer Säurehydrolyse unterzogen. Man bestimmt nun den Amino-N vor und nach der Hydrolyse. Die Differenz gibt uns den Stickstoff an, der aus der Spaltung von peptidartigen Verbindungen hervorgeht.

2. Methode mit Trichloressigsäure einerseits, mit Phosphorwolframsäure anderseits *(Cristol* und *Puech)*. Das Prinzip besteht darin, dass die Trichloressigsäure nur die hochmolekularen Eiweisstoffe fällt, während die Phosphorwolframsäure die Polypeptide mit niederschlägt.

Wir haben unsere Untersuchungen nach Methode *2* vorgenommen und werden sie dann auch im Folgenden genau beschreiben.

Was die Vor- und Nachteile der einen und andern anbetrifft, ist folgendes zu sagen:

Bei Methode 1 ergibt sich, dass nicht nur Polypeptid-N frei wird, sondern auch solcher aus Aminogruppen viel einfacherer Struktur, wie Glykokoll und Glutamin, die an Benzoesäure, Phenylessigsäure und Indolessigsäure gebunden sind *(Becher* und *Herrmann)*, des weitern aus Colamin *(Hülse* und *Franke)* und endlich auch aus oxyproteinsäurenähnlichen Körpern *(Nonnenbruch)*.

Dass wir auch bei Methode *2* keine absolut definierte Fraktion nachweisen können, beruht wohl auf dem Wesen der Polypeptide als Zwischenstufen zwischen Eiweisskörpern und Aminosäuren selbst. Immerhin ist diese Fraktion wohl enger gefasst als bei Methode 1. Denn bei jener muss man in Betracht ziehen, dass bei der Säurehydrolyse Aminokörper frei werden, die aus einer ausserordentlichen Vielzahl von Aminogruppen herrühren, deren Bedeutung und Herkunft ebenso vielfältig verschieden ist, wie ihre Anzahl. Insbesondere bei abnormen Verhältnissen ist es dann unmöglich, zu bestimmen, von welchen Substanzen die Abweichungen herrühren. *Becher* und *Herrmann* weisen darauf hin, dass bei Methode *2* die Phosphorwolframsäure nicht nur den gebundenen Amino-N exakt ausfällt, und dass verschiedene Phosphorwolframsäure-Präparate unter sich nicht gleichwertig sind und den verschiedenen Aminosäuren gegenüber ein verschiedenes Verhalten entgegensetzen. *Sopp* meint, «dass durch die Phosphorwolframsäure ausser Eiweiss und Pepton nicht nur die Purine und Diaminosäuren in unlösliche Verbindungen übergeführt, sondern sogar erhebliche Mengen von Monoaminosäuren und andern stickstoffhaltigen Substanzen dem Reststickstoff entzogen werden». Klinische Beobachtungen stehen jedoch dagegen an, dass der Differenz-N, der sich aus der Titrierung der beiden Filtrate ergibt, im wesentlichen auf Purine und Aminosäuren zurückzuführen sei. Wäre das der Fall, so würden

bei allen pathologischen Erscheinungen, die mit Vermehrung jener Stoffe im Blute einhergehen, erhöhte als Polypeptid-N angesehene Werte gefunden. Und umgekehrt bekämen wir normale Werte bei jenen Fällen, wo sie sich physiologisch verhalten. Dies trifft aber nicht zu. Denn wir erhalten erhöhte Polypeptid-N-Werte bei den schweren hyperazotaemischen Nephropathien, wo sich doch die erwähnten Körper am ehesten um die Norm herumhalten. Anderseits sehen wir bei Hepatopathien, wo Steigerungen des Aminosäuregehaltes des Blutes fast regelmässig angetroffen werden *(Larizza:* Arithmetisches Mittel aus 20 Fällen: 26,35 % des Gesamt-Rest-N im Serum gegenüber normal 20 %) keine Erhöhung des Polypeptid-N. Endlich findet bei gewissen Fällen, wo Aminosäuren und Purine allerdings ebenfalls erhöht sind, eine so ansehnliche Vermehrung des Polypeptid-N statt, dass dies nicht nur auf die Anwesenheit jener Substanzen rückschliessen lässt.

Bei Betrachtung der *absoluten* Werte sind die erwähnten Kritiken wohl ernsthaft in Erwägung zu ziehen. Von der Klinik aus gesehen dürfen wir sie jedoch ausser Acht lassen. Denn wir wollen aus der Vermehrung der Polypeptide auf pathologische Vorgänge schliessen. Dabei ist das Wesentliche, dass sie «hauptsächlich von den polypeptidähnlichen Substanzen herrühren, sich nicht unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen beeinflussen lassen, eine gewisse Gesetzmässigkeit zeigen und nicht zwischen sehr weiten Grenzen schwanken» *(Larizza).* Diese Bedingungen werden nun nach der Methode von Cristol und Puech erfüllt, obgleich ja die Resultate der verschiedenen Autoren im allgemeinen ziemlich stark auseinanderweichen. Die Verhältniszahlen der erhaltenen Werte, verglichen zwischen Norm und Pathologie, sind dasjenige, was für den Kliniker besonders ins Gewicht fällt, also nicht die absoluten Werte.

Methodik.

Benötigte Reagenzien:

Aqua bidest.
10 % Natrium-Wolframat.
20 % Trichloressigsäure.
2,3 n Schwefelsäure.
1/100 n Schwefelsäure.
1/100 n Natronlauge.

Phosphor-Schwefelsäuremischung der Firma Siegfried, Zofingen, zur Kieldahl-Analyse.
Mischung von Kalium sulfur. 75,0
Cuprum sulfur. 15,0.
Methylrotlösung: Methylrot 0,025
Spiritus 37,5
Aq. dest. ad 50,0.
30 % Natronlauge.
Filter Schleicher und Schüll, extra hart, Faltenfilter, 12,5 cm Durchmesser, Nr. 605.

Herstellung der Filtrate:

1. *Folin-Wu-Filtrat.* Polypeptide werden mit gefällt. Man entnimmt dem klaren Serum 2 ccm mit Pipette und giesst sie in ein Becherglas. Dazu werden 14 ccm Aq. bidest. sowie 2 ccm Natriumwolframat 10 % und 2 ccm Schwefelsäure 2/3 n gegeben. Rühren mit Glasstab, bis die Masse homogen aussieht. Filtrieren durch Filter Schleicher-Schüll 605. Das Filtrat muss ganz klar sein.

2. *Trichloressigsäure-Filtrat.* Die Polypeptide werden *nicht* mitgefällt. Zu 2 ccm klaren Serums werden 16 ccm Aq. bidest. und 2 ccm Acid. trichloracetic. 20 % beigefügt. Rühren mit Glasstab. Filtrierung der Mischung durch Filter Schleicher-Schüll 605. Auch dieses Filtrat muss ganz klar sein.

Alle die zu 1. und 2. verwendeten Reagenzien dürfen nicht älter sein als 6 Wochen.

Veraschung:

10 ccm Filtrat (entspricht 1 ccm Serum).
1 ccm Phosphor-Schwefelsäuremischung der Firma Siegfried.
1 Messerspitze der Mischung Kaliumsulfuric. und Cupr. sulfuric.

Das Gemisch wird in einen Mikro-Kieldahlkolben gebracht. Es werden 3—4 Glasperlen zugegeben. Mit Auffanggefäss verschliessen. Zum Absaugen der Schwefelsäuredämpfe Anschliessen der Wasserstrahlpumpe. Auf kleiner Flamme veraschen. Zuerst Braunfärbung, dann Klärung und Blaufärbung (ca. 15—20 Min.). Nach der Blaufärbung noch 3 Min. kochen. Dann kühlen lassen und einige ccm Aq. bidest. zugeben.

Destillation: (Kieldahl-Destillationsapparat)

Der Apparat muss vorgängig des Gebrauchs gut gereinigt sein. Es dürfen keine Spuren von Alkali darin vorhanden sein: Das Wasser im Messkolben mit konz. Schwefelsäure ansäuern und kochen,

den Dampf durch den Apparat strömen lassen, dabei Kühlvorrichtung in Gang setzen. Mischung der Vorlage (Aq. dest. + Methylrot als Indikator) soll während der Destillation rot bleiben. Umschlag in Gelb zeigt das Vorhandensein von Alkali an. Flamme löschen. Danach fliesst das Wasser aus dem Destillationskolben in den Ventilkolben. Abfliessen lassen.

In die Vorlage kommen nun 5 ccm n/100 Schwefelsäure und 2 Tropfen der Methylrotlösung. Bei stark erhöhtem Rest-N ist entsprechend mehr Schwefelsäure einzugiessen.

Das im Mikrokieldahlkolben gelöste Veraschungsprodukt wird in den gut vorgeheizten Apparat gegossen. (Wenn nicht gut vorgeheizt ist, entsteht ein Vacuum.) Gut nachspülen. 10 ccm 30% Natronlauge zugeben, spülen. Aq. dest. im Messkolben wird zum Kochen gebracht, bei Dampfaustritt wird der Hahn am Ventilkolben geschlossen. Warten bis zum Ueberdestillieren. Von da an 3 Min. destillieren mit in die Vorlage eingetauchtem Kühlrohr, dann noch ca. 1 Min. bei ausgetauchtem Kühlrohr. Flamme wegnehmen. Die letzten Tropfen fliessen in die Vorlage. Vorlage wegnehmen. Der Inhalt des Destillationskolbens fliesst in den Ventilkolben.

Wiederreinigung des Apparates.

Das Destillat muss sofort titriert werden, sonst muss einminütiges Kochen die Kohlensäure wieder austreiben. Titriert wird mit n/100 Natronlauge.

Ausrechnung:

$$1 \text{ ccm } H_2SO_4 \text{ n/100} = 0{,}14 \text{ g N.}$$

ccm H_2SO_4 n/100, die in die Vorlage gegeben wurden, minus verbrauchte ccm NaOH n/100 (Titration) = x ccm entsprechend dem gebildeten Ammoniak.

x . 0,14 = mg N im Veraschungsprodukt (in diesem Falle 1 ccm Serum).

x . 0,14 . 100 = mg% N.

Eigene Resultate und Untersuchungsbedingungen.

Unsere eigenen Untersuchungen wurden unter folgenden Bedingungen angestellt:

1. Die Patientinnen befanden sich im Alter zwischen 20 und 40 Jahren.
2. Es handelte sich um Erst- und Mehrgebärende.
3. Alle Patientinnen hatten seit mindestens 12 Stunden keine Nahrung zu sich genommen.
4. Wir haben genau getrennt zwischen völlig normalen Gravidae, Parturientes und Puerperae ohne irgendwelche Zeichen von hepato-renalen Störungen und solchen mit toxischen Erscheinungen.
5. Wir wandten die Methode von *Cristol* und *Puech* an, wie sie uns von der Medizinischen Klinik Bern übermittelt wurde.
6. Die Reagenzien wurden vorgängig des Gebrauchs genau geprüft. Ihr Alter überstieg 6 Wochen nicht.

Bevor wir unsere eigenen Resultate mitteilen, sei erwähnt, dass wir durchwegs, und dies in Uebereinstimmung mit der an der Medizinischen Universitätsklinik Bern (Direktor: Professor Dr. Walter *Frey)* gemachten Erfahrungen höhere Normalwerte fanden, als im allgemeinen angegeben sind. Doch haben wir schon früher darauf hingewiesen, dass nicht die absoluten Werte, sondern ihre Beziehungen zueinander in Norm und Pathologie die wesentliche Rolle spielen.

Wir haben Normalwerte bei gesunden Nichtgraviden von durchschnittlich 8,45 mg% Polypeptid-N erhalten (Medizinische Klinik Bern: 6—10 mg%).

Die von uns gefundenen Werte sind aus den fünf beiliegenden Tabellen ersichtlich.

In der *Gravidität* steigt der Polypeptidgehalt des Blutes etwas über die Norm an, und zwar in steter Zunahme bis gegen das Ende. Die Mittelwerte liegen zu Beginn bei 12,29 mg%, in den letzten Monaten bei 15,56 mg%. Wenn wir die Herkunft der Polypeptide von einem verstärkten Zellzerfall ableiten, so müssen wir uns fragen, warum sie in der Gravidität vermehrt sind. Denn die Schwanger-

schaft ist ein Zustand, der vielmehr mit Aufbauerscheinungen einhergeht. In Betracht zu ziehen wäre vielleicht die Möglichkeit, dass für die Polypeptidvermehrung gewisse Vorgänge im Placentargebiet verantwortlich gemacht werden könnten. Denn bekanntlich werden dort Chorionzottenzellen abgelöst, die dann ins Blut gelangen und dort abgebaut werden. Auf der Abwehrreaktion gegen diese Eiweisstoffe beruht ja die *Aberhalden'sche* Abwehrproteinasereaktion zur Feststellung der Schwangerschaft. Die Polypeptidvermehrung in der Schwangerschaft beruht jedoch wohl nicht auf Vorgängen, die als spezifische Veränderungen in einer bestimmten Eiweissfraktion zu deuten sind. Vielmehr reihen sie sich wohl in die Gesamtheit der Umwälzungen auf dem Gebiete des Eiweisstoffwechsels ein, wie wir ihnen ja in der Gravidität auf Schritt und Tritt begegnen.

Die Steigerung zu maximal 26,30 mg%, also auf das 3—4fache der Norm, lässt uns der Ansicht der französischen Verfasser entgegentreten, dass die Polypeptide im Organismus eine toxische Wirkung hervorbrächten. Denn auch bei diesen Fällen, die eine so starke Erhöhung des Polypeptidspiegels im Blute zeigten, konnten wir nicht die geringsten Zeichen irgendeiner Schwangerschaftsstörung nachweisen. Ebensowenig können wir daraus irgendwelche Anzeichen von drohenden Störungen ersehen (Tab. I).

Auf *foetale Einflüsse* dürfen wir die Vermehrung der Polypeptide wohl nicht zurückführen, da die Placentarschranke für sie ein Hindernis darstellt, wenigstens für den höhermolekularen Teil derselben. Unsere Untersuchungen am Nabelschnurblut haben folgendes ergeben: Wir fanden Werte von 8,54—13,06 mg%, also eine leichte Tendenz zur Erhöhung gegenüber den Werten, wie wir sie bei normalen Nichtgraviden gefunden haben. Verglichen mit dem betreffenden Mutterserum zeigte sich jedoch eine deutliche Verminderung von im Mittel 12 %. Eine Verwertung durch den Foetus für dessen Aufbau ist äusserst unwahrscheinlich.

Unter der *Geburt* sahen wir bei ca. 30 % der Frauen eine leichte Abnahme des Polypeptidspiegels. Ob es sich dabei möglicherweise, entsprechend der Ansicht französischer Verfasser, um eine Art Konsumption durch muskuläre Elemente handelt, ist mehr als fraglich. Die Unausgeglichenheit der Resultate lässt keine bestimmten Schlüsse zu (Tab. II).

Die eindeutigsten Ergebnisse nun zeigen die Untersuchungen an *Puerperae*. Hier fanden wir durchwegs, im übrigen in Uebereinstimmung mit sämtlichen Verfassern, einen mässigen bis starken Anstieg des Polypeptidspiegels. Entsprechend der Ansicht, dass die Polypeptide von verstärktem Eiweissabbau im Organismus herrühren, ist diese Erscheinung leicht erklärlich. Denn die Involution des puerperalen Uterus bedeutet ja nichts anderes als einen riesigen Abbauprozess, wie wir ihn in diesem Masse physiologischerweise nirgends sonst antreffen. Dass dabei auch höhere Abbauprodukte entstehen, ist nicht verwunderlich (Tab. III).

Gerade diese Erscheinung ist nun auch wieder ein Beweis gegen die Ansicht der französischen Verfasser, die Polypeptide hätten toxische Auswirkungen. Denn auch hier, selbst bei den höchsten Werten, haben wir keine Anzeichen für die Störung des Allgemeinbefindens beobachten können.

Was nun unsere Untersuchungen auf dem Gebiete der *pathologischen Schwangerschaft* anbelangt, so haben sie uns zu keinen besondern Schlüssen geführt. Irgendwelche Werte, die von denen abwichen, die wir bei der normalen Schwangerschaft und im normalen Wochenbett gefunden haben, konnten wir nicht feststellen. Weder die Schwere noch der zeitliche Verlauf der Erkrankungen erwiesen sich als einflussgebend auf den Polypeptidspiegel im Blute. Wir können daraus höchstens ersehen, dass wir es bei den Toxikosen mit keinen besondern zellautolytischen Vorgängen zu tun haben, eine Erkenntnis, die sich ja mit den bisherigen Anschauungen über Schwangerschaftstoxikosen deckt. Das Problem, woraus die toxischen Symptome zu erklären sind, bleibt somit durch die Polypeptidfrage unberührt (Tab. IV).

Wir verweisen noch auf Tab. V, die eine Uebersicht über unsere gesamten Resultate gewährt.

Zusammenfassung.

1. Während der Gravidität kommt es zu einer Zunahme der Polypeptide im Serum. Dabei liegen die höchsten Mittelwerte am Ende der Gravidität.
2. Unter der Geburt zeigt sich eher eine leichte Tendenz zur Abnahme. Ob es sich dabei entsprechend der Ansicht der französischen Forscher um eine Art Konsumption durch muskuläre Elemente handelt, ist sehr zweifelhaft.
3. Die eindeutigsten Resultate gibt das Wochenbett. Hier findet sich durchwegs eine mässige bis starke Steigerung, hervorgerufen durch die Involutionsvorgänge am Uterus.
4. Besonderheiten im Verhalten der Polypeptide zeigen sich bei Toxikosen nicht. Die Werte halten sich durchaus in den Grenzen der bei normaler Schwangerschaft und im normalen Wochenbett beobachteten.

Ich möchte nicht verfehlen, auch an dieser Stelle den Herren Professor Dr. *Guggisberg* und Professor Dr. *Neuweiler* für ihre wertvollen Anregungen und ihre Mitarbeit meinen höflichsten Dank auszusprechen.

TABELLE I

Normale Gravidae.

Name	Alter	Geb. zahl	Grav. monat	P.-wolfram-säurefiltrat mg%	Trichloressig-säurefiltrat mg%	Polypeptide mg%
S-S.	29	III	II	23,10	33,88	10,78
B-B.	23	IV	II	23,10	36,54	13,44
S-H.	45	IV	II	25,20	36,26	11,06
W-F.	40	II	III	22,54	31,22	8,68
Ae-B.	20	I	III	17,36	27,68	10,32
A-F.	25	II	I	17,08	30,10	13,02
K-G.	24	III	II	21,56	39,76	18,20
K-P.	35	II	III	21,56	33,88	12,32
R.	37	II	II	22,40	38,36	15,96
Sch-H.	32	VI	III	26,46	35,56	9,10
R-V.	28	III	VI	19,46	30,38	10,92
J-B.	28	II	IV	27,16	38,64	11,48
L.	22	I	V	17,18	35,56	17,78
M-M.	39	V	VII	19,74	38,92	19,18
H-U.	29	II	IX	20,30	38,22	17,92
Tr.	21	I	IX	18,62	30,10	11,48
G.	20	I	IX	20,58	36,26	15,68
S.	25	I	VIII	17,50	35,48	17,98
Z.	21	I	IX	24,36	38,22	13,86
S.	24	II	VIII	18,06	31,08	13,02
R.	28	I	IX	22,96	35,56	12,60
Br.	26	II	VIII	20,02	46,32	26,30
Sch.	25	I	VIII	14,70	30,38	15,68
Ae-S.	30	III	IX	25,62	36,40	10,78
St.	18	I	VIII	21,98	39,90	17,92
B-Gf.	33	II	VIII	35,70	45,78	10,08

TABELLE II

Unter der Geburt.

Name	Alter	Geb. zahl	P-wolfram-säurefiltrat mg%	Trichloressig-säurefiltrat mg%	Polypeptide mg%
H.	24	I	19,74	35,50	18,76
S-K.	22	I	25,76	42,42	16,66
F-B.	27	I	23,38	39,90	16,52
B-Li.	31	I	27,52	41,44	13,92
Z-J.	17	I	21,56	27,86	6,30
St-T.	39	I	16,38	32,90	16,52
B.	21	I	27,30	44,64	17,34
R-G.	31	II	17,08	29,26	12,18
B-A.	33	III	28,56	44,66	16,10
B-K.	26	I	22,40	28,56	6,16
Th.	22	I	20,30	33,18	12,88
H-H.	32	III	20,30	39,06	18,76
H.	21	II	25,20	31,08	5,88
Z-St.	24	III	27,16	34,16	7,00
H-B.	39	III	25,20	34,02	8,82
H-H.	18	I	17,08	31,22	14,14
R-B.	22	I	25,62	40,32	14,70

TABELLE III

1. – 10. Wochenbettstag.

Name	Alter	Geb. zahl	P-wolfram-säurefiltrat mg%	Trichloressig-säurefiltrat mg%	Polypeptide mg%
Ae-Ae.	20	I	28,42	52,78	24,36
B-S.	21	I	30,10	54,88	24,78
R.	28	I	22,40	46,62	24,22
Ae-S.	30	III	28,98	47,46	18,48
H.	24	I	25,34	49,70	24,36
S-K.	22	I	29,96	42,86	13,90
J-B.	27	IV	25,48	46,06	20,58
St.	18	I	22,68	43,26	20,58
H-H.	32	III	19,18	54,74	34,56
B-L.	31	I	28,70	52,22	23,52
Z-J.	17	I	22,12	49,84	27,72
B.	21	I	23,66	49,14	25,48
R-G.	31	II	24,78	45,64	20,86
R.	21	II	22,26	37,66	15,40
Z-St.	24	III	24,82	35,42	10,60
L-F.	27	I	26,74	50,54	23,80
L.	21	I	28,42	46,34	17,92
H-B.	39	III	26,04	38,92	12,88
S-K.	22	I	29,82	47,32	17,50
H.	24	I	28,84	48,44	19,60
R.	28	I	28,28	49,98	27,70
Ae-S.	30	III	31,22	54,18	22,96
S-B.	32	II	30,52	55,02	24,50
W-K.	35	II	32,48	55,72	23,24
St.	18	I	27,16	54,74	27,58
L-F.	27	I	26,74	50,82	24,08
B.	21	I	28,00	48,86	20,86
H-H.	32	III	23,80	53,64	28,84
M-H.	21	I	28,84	24,18	25,34
R-G.	31	II	24,50	38,78	14,28
Th.	22	I	25,76	39,06	13,30
H.	21	II	22,54	43,82	21,28
Z-St.	24	III	25,48	43,26	17,78
H-B.	39	III	24,92	40,74	15,82
St-T.	39	I	26,18	47,60	21,42

TABELLE IV

Toxikosen.

Name	Alter	Geb. zahl	P-wolfram-säurefiltrat mg%	Trichloressig-säurefiltrat mg%	Polypeptide mg%	Erkrankung
M.	21	I	18,06	33,60	15,54	Hyperemesis
B-F.	22	I	18,48	30,24	11,76	Hyperemesis
L-W.	40	V	24,92	39,90	14,98	Anaemie
M-H.	25	II	19,18	33,74	14,56	Hyperemesis
St-S.	35	I	22,68	36,40	14,72	Schw.schafts-niere
S-B.	32	I	33,60	49,42	15,82	Gemelli. Praeeklampsie
W-B.	22	I	30,15	43,82	13,67	Schw.schafts-niere
B.	31	III	26,18	44,10	17,92	Schw.schafts-niere
B-C.	22	I	25,20	38,50	13,30	Eklampsie
H-H.	32	III	32,06	44,38	12,32	Eklampsie
S-F.	40	X	16,52	42,98	26,46	Toxikose 1 Tag post partum

TABELLE V

Zusammenfassende Tabelle.

		Polypeptidwerte in mg%		
		Maximal	Minimal	Mittel
I. *Gravidae.*	I.—III. Monat	15,96	8,68	12,29
	IV.—VI. Monat	17,98	10,92	13,39
	VII.— X. Monat	26,30	10,08	15,56
II. *Parturientes*		18,76	5,88	13,11
III. *Puerperae*		34,56	10,60	21,43
IV. *Toxikosen*		17,92	11,76	14,36

Literaturnachweise:

Halban-Seitz, Biol. u. Pathol. d. Weibes.
Larizza, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 186/232 (1937).
Estienney, Jean et Jalibert, C. r. Soc. biol. Paris 123, 462 (1936).
Z. exper. Med. 107, 53 (1939).
Legrand, Gynéc. et Ostétr. 33, Nr. 1 (Januar 1936).
Sannicandro, Fisiol. e Med. 4, 501 (1933).
Boll. Accad. pugl. Sci. 9, 4 (1934).